

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Oktober 2005 (13.10.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/094807 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/165**,
A61P 1/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT2005/000113

(22) Internationales Anmeldedatum:
31. März 2005 (31.03.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
A 587/2004 2. April 2004 (02.04.2004) AT

(71) Anmelder und

(72) Erfinder: **HAMMER, Johann** [AT/AT]; Canongasse 13,
A-1180 Wien (AT).

(74) Anwälte: **NEMEC, Harald** usw.; Wipplingerstrasse
32/22, A-1010 Wien (AT).

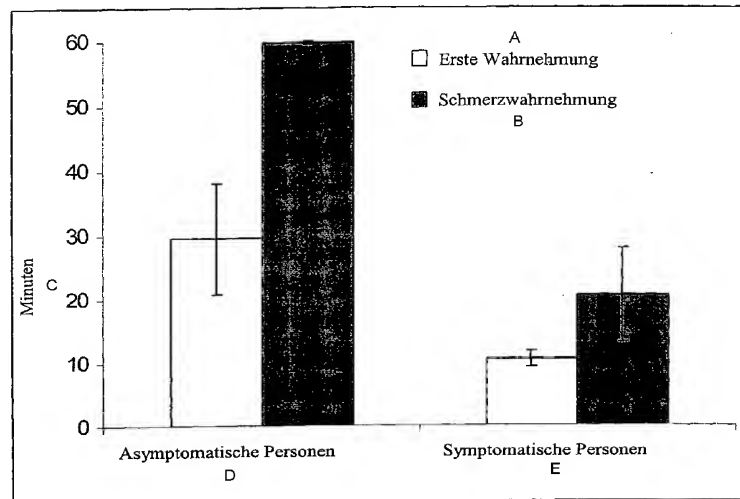
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL,
PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: USE OF CAPSAICIN AND CAPSAICINOIDS FOR DIAGNOSING CHEMICAL HYPERSENSIBILITY

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON CAPSAICIN UND CAPSAICINOIDEN ZUR DIAGNOSE CHEMISCHER HYPERSENSIBILITÄT



A FIRST SENSATION
B PAIN SENSATION
C MINUTES
D ASYMPTOMATIC PERSONS
E SYMPTOMATIC PERSONS

(57) Abstract: The chemical hypersensitivity of the intestine that occurs in many gastro-intestinal disorders can be diagnosed and optionally treated simultaneously using capsaicin and/or capsaicinoids.

(57) Zusammenfassung: Die bei vielen gastrointestinalen Störungen auftretende chemische Hypersensibilität des Darms kann mit Capsaicin und/oder Capsaicinoiden diagnostiziert und gegebenenfalls gleichzeitig behandelt werden.

WO 2005/094807 A1



Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

VERWENDUNG VON CAPSAICIN UND CAPSAICINOIDEN ZUR DIAGNOSE CHEMISCHER HYPERSENSIBILITÄT

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Capsaicin und/oder Capsaicinoiden.

Capsaicin (8-Methyl-N-vanillyl-6-nonenamid) ist der für die Schärfe von Chilischoten und Paprika verantwortliche Wirkstoff. Neben seiner Verwendung als Nahrungsmittelzusatz und Aroma- und Gewürzmittel wird Capsaicin aufgrund seiner pharmakologischen Wirkungen auch als Arzneimittel genutzt.

In der US 6,201,014 wird eine Capsaicin enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung des Reizdarm-Syndroms („irritable bowel syndrome“ IBS), von Diarrhoe und Verstopfung sowie Bauchschmerzen und Dehnungen beschrieben.

Gemäß US 6,348,502 wird eine pharmazeutische Zusammensetzung mit dem Wirkstoff Capsaicin zur Behandlung von Magengeschwüren, Gastritis und der gastroösophagealen Refluxerkrankung eingesetzt.

Die WO 03/15698 beschreibt die Verwendung eines Capsaicin umfassenden Lipidträgers zur Behandlung hyperaktiver Blasen.

Chronische oder wiederkehrende Bauchschmerzen betreffen einen hohen Anteil der Bevölkerung und Patienten mit diesen Symptomen machen mehr als 50% der einen Gastroenterologen aufsuchenden ambulanten Patienten aus. Zudem werden organische Störungen, wie ulzeröse Kolitis, mit Schmerzen und Beschwerden sogar zu solchen Zeiten in Verbindung gebracht, in denen keine Entzündung nachweisbar ist. Die Ätiologie dieser Symptome ist unklar. Bei einigen Zuständen spielt der durch Entzündungsvermittler hervorgerufene Schmerz eine Rolle, andere vermutete Mechanismen umfassen eine abnorme Motilität und damit in Zusammenhang stehende Veränderungen im Darmtransit, psychologische Faktoren, einschließlich mentalem Stress, sowie Lebensmittelallergene.

Der zur Zeit am meisten akzeptierte, dem Ursprung der bei schmerzhaften abdominalen Zuständen auftretenden Symptome zugrundeliegende Mechanismus ist jedoch ein Zustand viszeraler Hypersensibilität für mechanische Dehnung. Das impliziert, dass normale, physiologische, mechanische Reize, wie Dehnung durch luminale Inhalte, mit gesteigerter Intensität wahrgenommen werden oder sogar Schmerzen verursachen könnten. Das Wissen über den Mechanismus der mechanischen Hypersensibilität hat zur Entwicklung therapeutischer Wirkstoffe geführt, die darauf abzielen, diese mechanische Hypersensibilität

bei einer Gruppe von Patienten mit Bauchschmerzen oder abdominalen Beschwerden zu verringern.

Allerdings kann eine mechanische Hypersensibilität die Symptome nicht bei allen Patienten erklären. Zum Beispiel zeigte sich bei Patienten mit dem Reizdarm-Syndrom (IBS), einer funktionellen Darmstörung, dass eine Hypersensibilität für rektale Dehnung IBS-Patienten von anderen Ursachen abdominaler Schmerzen mit akzeptabler Genauigkeit unterscheidet (Empfindlichkeit: 96%; Spezifität: 72%), doch berichteten in Studien nur 20% bis 80% der IBS-Patienten über eine Hypersensibilität für kolorektale Dehnungen. Bei den übrigen Patienten scheint die kolorektale mechanische Empfindlichkeit normal zu sein.

Es scheint somit denkbar, dass auch eine Hypersensibilität für andere Reize, wie eine Hypersensibilität für chemische Stimuli, existiert (B. Schmidt et al., Evidence for chemical nociception in the small intestine that is not mediated via mechanoreceptors., Gastroenterology 2004, 124). In einer Studie, die durchgeführt wurde, um die Wirkung von Capsaicin auf die Schleimhautfunktion des Dünndarms zu evaluieren, wurde kürzlich gezeigt, dass eine Spülung des Dünndarms mit Capsaicin bei nüchternen gesunden Freiwilligen in einer konzentrations- und zeitabhängigen Weise Schmerzen im Oberbauch verursacht (Hammer, J. et al., Intraluminal capsaicin does not affect fluid and electrolyte absorption in the human jejunum but causes pain., Gut, 1998; 43: 252-255).

Patienten mit einer Hypersensibilität für chemische Reize könnten basierend auf der zugrundeliegenden Pathophysiologie eine unterschiedliche Subpopulation darstellen, welche einen anderen therapeutischen Zugang erfordert, um die normale viszerale Empfindlichkeit wiederherzustellen. Die Bestimmung der zugrundeliegenden Pathophysiologie, welche die Hypersensibilität bei Patienten mit abdominalen Schmerzen und Beschwerden verursacht, könnte deshalb zukünftig in der klinischen Praxis entscheidend sein, um die weitere Behandlung dieser Patienten maßgerecht darauf abzustimmen, da die verschiedenen Untergruppen einen unterschiedlichen therapeutischen Zugang erfordern könnten.

Mechanische Hypersensibilität kann derzeit nur durch Messung der sensorischen Reaktion auf eine Dehnung des Darms festgestellt werden. Obwohl die Dehnung des Darms in der klinischen Forschung ein anerkanntes Werkzeug darstellt, hat sie keinen Platz in der Routineuntersuchung von Patienten mit abdominalen Schmerzen und Beschwerden gefunden, da die dazu nötigen Methoden relativ invasiv, zeitaufwendig und kostspielig sind und Instrumente erforderlich machen, die dem durchschnittlichen Gastroenterologen im

Allgemeinen nicht zur Verfügung stehen. Andere Formen von Hypersensibilität können zur Zeit ebenfalls noch nicht diagnostiziert werden.

Die Erfindung stellt sich deshalb die Aufgabe, ein Diagnostikum bereitzustellen, welches ermöglicht, bei Patienten mit gastrointestinalen Störungen oder Beschwerden das Vorliegen einer chemischen Hypersensibilität festzustellen und/oder diese zu behandeln.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch Capsaicin und/oder Capsaicinoide gelöst.

Es wurde entdeckt, dass es durch die Verabreichung von Capsaicin und/oder Capsaicinoiden in einer bestimmten Art und Weise möglich ist, auf das Vorliegen einer chemischen Hypersensibilität zu schließen und diese gegebenenfalls mit demselben Wirkstoff zu behandeln.

Der für die Diagnose entwickelte „Capsaicin-Test“ wird weiter unten näher beschrieben.

Gastrointestinale Störungen, bei denen chemische Hypersensibilität mittels Capsaicin und/oder Capsaicinoiden diagnostiziert werden kann, umfassen ulzeröse Kolitis ohne aktive Entzündung, entzündliche Darmerkrankungen, wie Morbus Crohn und ulzeröse Kolitis, postinfektiöse Gastroenteritis oder –kolitis, chronische Gastroenteritis oder –kolitis, funktionelle Darmstörungen, funktionelle Störungen des Mastdarms, wiederkehrende Verdauungsstörungen, frühzeitige Sättigung, abnorme Völle, Völlegefühl und/oder Blähungen, wiederkehrende Übelkeit und/oder wiederkehrendes Erbrechen, repetitives Aufstoßen, abnormer Stuhlgang, unvollständige Darmentleerung, Schleimabgang während des Stuhlgangs, Stuhldrang, Harndrang beim Stuhlgang, Essstörungen, Rumination, sich mit gastrointestinalen Symptomen manifestierende psychische Erkrankungen, Aerophagie, funktionelles Erbrechen, funktionelle Verstopfung und Levator Ani – Syndrom.

Vorzugsweise ist das Capsaicin und/oder Capsaicinoide enthaltende Präparat als Kapsel, Kapsel zur verzögerten Abgabe oder als Einlauf konzipiert.

In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Präparat sowohl zur Diagnose als auch zur nachfolgenden Behandlung der diagnostizierten Störung konzipiert.

Das Präparat enthält bevorzugt 5 µg bis 1500 µg Capsaicin und/oder Capsaicinoide.

Capsaicin-Test:

Capsaicin oder andere Capsaicinoide im Bereich von 5 µg bis 1500 µg enthaltende Zusammensetzungen werden vorzugsweise mittels Kapsel, Kapsel zur verzögerten Abgabe oder Einlauf in den Darm des Patienten eingebracht. Nach der Applikation der Capsaicin enthaltenden Zusammensetzung wird vom Patienten bezüglich der Symptome ein Fragebogen ausgefüllt. Der Fragebogen bewertet die Art und die Intensität der durch die Stimulation hervorgerufenen Symptome (Details siehe weiter unten). Patienten mit chemischer Hypersensibilität erzielen im Fragebogen eine höhere Punkteanzahl und profitieren von einer regelmäßigen Capsaicinanwendung, welche zu einer Desensibilisierung der Capsaicinrezeptoren führt.

Die Desensibilisierung der Capsaicinrezeptoren wird bereits bei anderen Organen und der Haut angewandt. Eine Verringerung der Symptome durch Verabreichung von Capsaicin enthaltendem rotem Paprika wurde auch bei Patienten mit funktionellen Verdauungsstörungen (Dyspepsie) nachgewiesen (Bortolotti, M. et al., The treatment of functional dyspepsia with red pepper., Aliment. Pharmacol. Ther. 2002; 16: 1075-1082; Bortolotti, M. et al., Red pepper and functional dyspepsia., New Engl. J. Med. 2002; 346: 947-948)

Die Erfindung wird nachfolgend durch die Beschreibung der durchgeführten Versuche und die Figuren der Zeichnung näher erläutert.

Versuch 1:

Es wurde ein Versuch durchgeführt, um zu ermitteln, ob zwischen symptomlosen Versuchspersonen und solchen, die an wiederkehrenden abdominellen Symptomen litten, ein Unterschied in der durch Capsaicin hervorgerufenen Empfindlichkeit bestand.

Durchführung: Die Versuchspersonen schluckten einen oro-intestinalen Schlauch, der dazu verwendet wurde, eine 40 µg/ml Capsaicin enthaltende Lösung in einer Geschwindigkeit von 2,5 ml/min in den Darm einzubringen. Alle 10 Minuten während der Spülung sowie nach dem Ende der Spülung füllten die Versuchspersonen einen Symptom-Fragebogen aus, um die auftretenden Empfindungen zu beurteilen. Nach 60 Minuten oder dann, als die Versuchsteilnehmer Beschwerden oder Schmerzen meldeten, wurde die Capsaicinspülung beendet. Die Zeit, die es dauerte, bis abdominelle Symptome zum ersten Mal auftraten und bis Schmerz auftrat, wurde ermittelt. Der Versuch umfasste 12 Personen, von denen 6 keine gastrointestinalen Beschwerden hatten und 6 über gelegentliche, aber wiederkehrende Beschwerden innerhalb der letzten 12 Monate berichteten, wegen dieser Symptome jedoch nie einen Arzt aufgesucht hatten.

Ergebnisse: Die Zeit, die es dauerte, bis eine erste Empfindung gemeldet wurde, betrug bei Versuchspersonen ohne Symptome $29,5 \pm 8,7$ min (Mittelwert \pm Standardabweichung), bei solchen mit Symptomen aber nur $10,5 \pm 1,3$ min. Die Zeit, die es dauerte, bis die Versuchspersonen Schmerz meldeten, betrug $59,8 \pm 0,3$ min und $20,5 \pm 7,3$ für Versuchspersonen ohne bzw. mit Symptomen (siehe Fig. 1).

Es zeigte sich, dass Versuchspersonen, die über wiederkehrende abdominelle Schmerzen/Beschwerden berichtet hatten, im Vergleich zu asymptomatischen Einzelpersonen über eine höhere Empfindlichkeit für eine Spülung des Darms mit Capsaicin berichteten.

Versuch 2:

Es wurde ein Versuch durchgeführt, um zu ermitteln, ob eine Capsaicin-Applikation im Darm durch Stimulation der Mechanorezeptoren und der Darmmotilität Symptome verursachte.

Durchführung: Versuchspersonen ohne Symptome ($n=24$) schluckten einen oro-intestinalen Schlauch, wie oben beschrieben. Eine Lösung, die entweder $40 \mu\text{g/ml}$, $200 \mu\text{g/ml}$ oder $400 \mu\text{g/ml}$ Capsaicin enthielt, wurde in einer Geschwindigkeit von $2,5 \text{ ml/min}$ in den Darm eingebracht. Gleichzeitig wurden Darmtonus und phasische Motilität gemessen. Außerdem wurde entweder während der Infusion des Capsaicins oder danach eine mechanische Dehnung durchgeführt und mit der vor der Capsaicinspülung vorgenommenen Dehnung verglichen.

Ergebnisse: Die Capsaicinspülung rief keine spezifischen Motilitätsmuster hervor, noch änderte sie den Darmtonus. Auch wurde während der durch Capsaicin hervorgerufenen abdominellen Empfindung kein spezifisches Motilitätsmuster oder eine Tonusänderung gefunden.

Fig. 2 zeigt eine repräsentative Abbildung der phasischen Darmmotilität (Port 1, Port 2, Port 3 und Port 4) und der tonischen Motilität (Barostatvolumen) während der Capsaicinspülung. Port 1 befindet sich 5 cm proximal (mundwärts) zum Capsaicinspülungsport, die anderen Ports waren distal (mundfern) zur Capsaicinspülungsstelle (Port 2: 5 cm; Port 3: 16 cm; Port 4: 21 cm) angeordnet. Die Zeit, zu welcher die erste Empfindung abdomineller Symptome und zu welcher Schmerz gemeldet wurden, ist eingezeichnet. Die Capsaicinspülung wurde

beendet, sobald Beschwerden auftraten. „Empfindung ≤ 1 “ zeigt an, wann die Versuchspersonen angaben, dass ihre abdominellen Symptome verschwunden waren.

Die nach der Capsaicinspülung bestimmten Schwellen für die Wahrnehmung einer Dehnung waren im Vergleich zu den vor der Capsaicinspülung bestimmten Schwellen unverändert (Gruppe A, n=19). Die Volumina des Dehnungsballons zur Zeit der ersten Wahrnehmung betrugen 96 ± 6 ml und 90 ± 7 ml vor bzw. nach der Capsaicinspülung ($p > 0,05$) (Fig. 3). Die Ballonvolumina an der Schmerzschwelle waren 130 ± 6 ml vor und 123 ± 6 ml nach der Capsaicinspülung ($p > 0,05$) (Fig. 3).

Ebenso waren die Schwellen für die Dehnung bei gleichzeitiger Capsaicinspülung unverändert (Gruppe B, n=5). Die Volumina des Dehnungsballons zur Zeit der ersten Wahrnehmung betrugen 119 ± 14 ml und 103 ± 12 ml vor bzw. während der Capsaicinspülung ($p > 0,05$) (Fig. 4). Die Ballonvolumina an der Schmerzschwelle waren 152 ± 16 ml vor und 143 ± 6 ml während der Capsaicinspülung ($p > 0,05$) (Fig. 4).

Obwohl Daten über post-operative Patienten darauf hindeuten, dass Capsaicin Symptome durch Stimulierung der Mechanorezeptoren verursacht (Drewes, A. M. et al., Gut pain and hyperalgesia induced by capsaicin: a human experimental model., Pain 2003; 104: 333-341), zeigen die vorliegenden Daten über gesunde Versuchspersonen, dass weder eine vorhergehende noch eine gleichzeitige Capsaicinspülung des Dünndarms zu einer Sensibilisierung für mechanische Dehnung führt und eine durch Capsaicin hervorgerufene Schmerzvermittlung nicht mit spezifischen Bewegungsmustern oder Veränderungen der tonischen Motilität zusammenhing.

Versuch 3:

In einem weiteren Versuch wurde ermittelt, ob Mechanismen, welche die mechanische Sensibilität verändern (siehe Accarino, A. M. et al., Modification of small bowel mechanosensitivity by intestinal fat., Gut 2001; 48: 690-695), auch die chemische Sensibilität des Darms verändern.

Durchführung: Bei 10 gesunden Versuchspersonen wurde mittels Ballon eine Dehnung des Darms vor und 10 Minuten nach einer Darmspülung mit einer Fettlösung (Intralipid 1%; Infusionsgeschwindigkeit: 2,5 ml/min) durchgeführt. Zusätzlich wurde bei 19 Versuchspersonen entweder eine Darmspülung mit der Fettlösung (n=10) oder mit einer normalen Salzlösung (n=9) durchgeführt (Infusionsgeschwindigkeit: 2,5 ml/min). Beide

Lösungen enthielten 20 µg/ml Capsaicin. Die Zeit bis zum Auftreten von Schmerz wurde abgeschätzt.

Ergebnisse: Die Zeit bis zum Erreichen von durch Capsaicin hervorgerufenen Beschwerden betrug $22,3 \pm 6,6$ Minuten während der Infusion mit Salzlösung und $23,5 \pm 13,5$ während der Infusion mit Lipid ($p=0,9$). Während der Aufdehnung des Ballons mit 48 ml Luft war die Wahrnehmung vor der Lipidspülung deutlich geringer ($8,9 \pm 1,9$) als im Vergleich zur Dehnung nach der Lipidspülung ($10,4 \pm 1,8$) ($p=0,01$).

Es zeigte sich somit, dass die Spülung des Darms mit einer fetthaltigen Lösung die mechanische Sensibilität, nicht jedoch die chemische Sensibilität erhöhte.

Versuch 4:

Dieser Versuch sollte ermitteln, ob eine wiederholte Capsaicinanwendung zu einer Sensibilisierung oder Desensibilisierung des Darms führt.

a) kurz nacheinander durchgeführte Spülungen

Durchführung: Der Dünndarm von 5 gesunden Versuchspersonen wurde mit 200 µg/ml Capsaicinlösung gespült und die Teilnehmer notierten jedes Symptom auf einem Fragebogen. Wenn Schmerzen gemeldet wurden, wurde die Spülung beendet und der Dünndarm mindestens 10 Minuten oder solange, bis die Empfindung verschwand, mit normaler Salzlösung gespült. Danach wurde dieses Protokoll zweimal wiederholt und bei jedem Versuch die Latenz der Schwelle für die erste Empfindung und der Schmerzschwelle bestimmt.

Ergebnisse: Die durchschnittliche Zeit bis zur ersten Empfindung sank von 5,4 Minuten (Anteil zwischen 25% und 75%. 4,2 bis 6,0 Minuten) während der ersten Capsaicinspülung auf 1,5 Minuten (1,3 bis 2,0 Minuten) und 1,3 Minuten (1,1 bis 1,5 Minuten) während der zweiten bzw. dritten Capsaicinspülung (Regressionsanalyse: $r^2=0,39$, $p=0,01$). Die Dauer der Spülung bis zur Meldung von Schmerzen sank ebenfalls bei der zweiten und dritten Spülung ($p<0,001$, $r^2=0,85$) (Fig. 5).

Es konnte gezeigt werden, dass kurz nacheinander durchgeführte Capsaicinspülungen zu einer Sensibilisierung der Schmerzvermittler führen.

b) dreimal täglich über einen Zeitraum von einer Woche durchgeführte Einnahme von mit Capsaicin gefüllten Kapseln

Durchführung: 5 gesunde Versuchspersonen nahmen 7 Tage lang Kapseln ein, die 0,5 mg Capsaicinpulver enthielten. Vor dem Beginn der Einnahme und am siebenten Tag wurde der Darm mit einer Capsaicinlösung (20 µg/ml; 2,5 ml pro min) gespült und die Zeit bis zur Meldung von Beschwerden abgeschätzt. Eine Dehnung des Darms mittels Ballon wurde ebenfalls vor und nach den 7 Tagen der Capsaicineinnahme durchgeführt.

Ergebnisse: Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen der Zeit bis zum Auftreten von Beschwerden vor ($38,0 \pm 6,3$ min) und nach der Einnahme der Capsaicinkapseln ($34,4 \pm 8,2$ min) gefunden. Die durch mechanische Dehnung hervorgerufene Wahrnehmung war nach 7 Tagen Capsaicinkapseleinnahme verringert (Gesamtwahrnehmungsergebnisse: $8,4 \pm 1,2$), verglichen mit dem Test vor der Capsaicineinnahme ($10,7 \pm 1,2$) ($p < 0,05$).

Der Versuch zeigte, dass die durch Capsaicin hervorgerufene Sensibilisierung durch eine wiederholte Capsaicinanwendung nach einer Woche nicht verändert, die mechanische Sensibilität jedoch verringert wurde.

Einzelheiten zum Fragebogen und zur Berechnung der Gesamtpunkteanzahl:

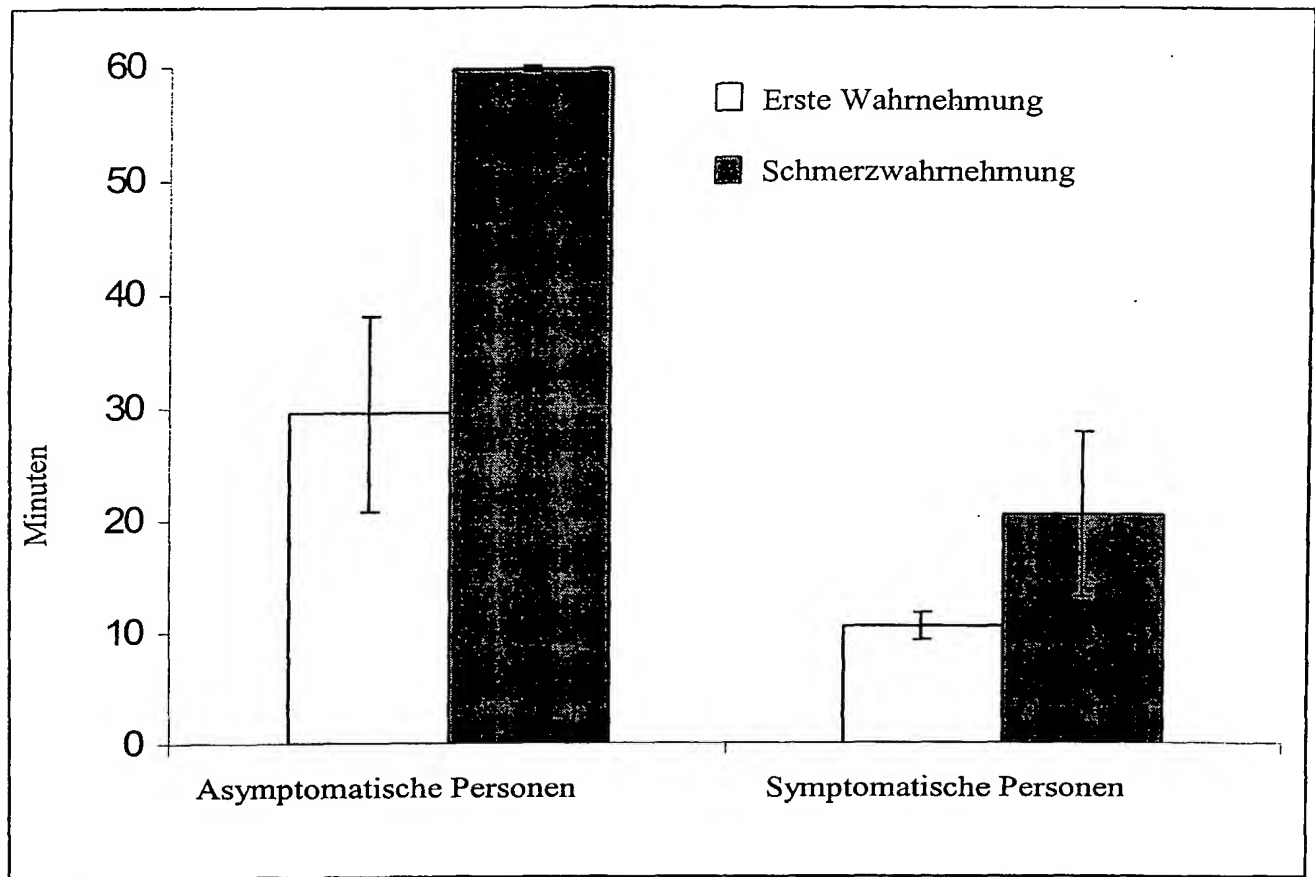
Der Fragebogen umfasste sieben graphische Einstufungsskalen zur Bewertung

- (1) der Empfindung von Druck im Bauchraum oder Völle
- (2) der Empfindung von Krämpfen oder Kolik
- (3) eines Gefühls von Stechen oder Schneiden
- (4) Empfindung von „Flattern im Bauch“
- (5) einer Wärmeempfindung
- (6) der Empfindung eines Vakuums
- (7) einer Schmerzempfindung.

Jede Skala, mit Ausnahme jener für Schmerzempfindung, welche von 0-5 betrug, war unterteilt in 0 (keine Wahrnehmung) bis 6 (schmerzhafte Empfindung). Die Gesamtpunkteanzahl der Wahrnehmung wurde berechnet durch Summieren der Punkte für jede Art der Empfindung, wenn der Darm durch einen mit 40 ml Luft gefüllten Ballon aufgedehnt wurde.

Ansprüche:

1. Verwendung von Capsaicin und/oder Capsaicinoiden zur Herstellung eines Präparats zur Diagnose chemischer Hypersensibilität bei gastrointestinalen Störungen.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die bezüglich chemischer Hypersensibilität zu diagnostizierende Störung ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus ulzeröser Kolitis ohne aktive Entzündung, entzündlichen Darmerkrankungen, wie Morbus Crohn und ulzeröser Kolitis, postinfektiöser Gastroenteritis oder –kolitis, chronischer Gastroenteritis oder –kolitis, funktionellen Darmstörungen, funktionellen Störungen des Mastdarms, wiederkehrenden Verdauungsstörungen, frühzeitiger Sättigung, abnormer Völle, Völlegefühl und/oder Blähungen, wiederkehrender Übelkeit und/oder wiederkehrendem Erbrechen, repetitivem Aufstoßen, abnormem Stuhlgang, unvollständiger Darmentleerung, Schleimabgang während des Stuhlganges, Stuhldrang, Harndrang beim Stuhlgang, Essstörungen, Rumination, Aerophagie, funktionellem Erbrechen, funktioneller Verstopfung, Levator Ani – Syndrom und sich mit gastrointestinalen Symptomen manifestierenden psychischen Erkrankungen.
3. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat als Kapsel, Kapsel zur verzögerten Abgabe oder Einlauf konzipiert ist.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat sowohl zur Diagnose als auch zur nachfolgenden Behandlung der diagnostizierten Störung konzipiert ist.
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat 5 µg bis 1500 µg Capsaicin und/oder Capsaicinoide enthält.

*Fig. 1*

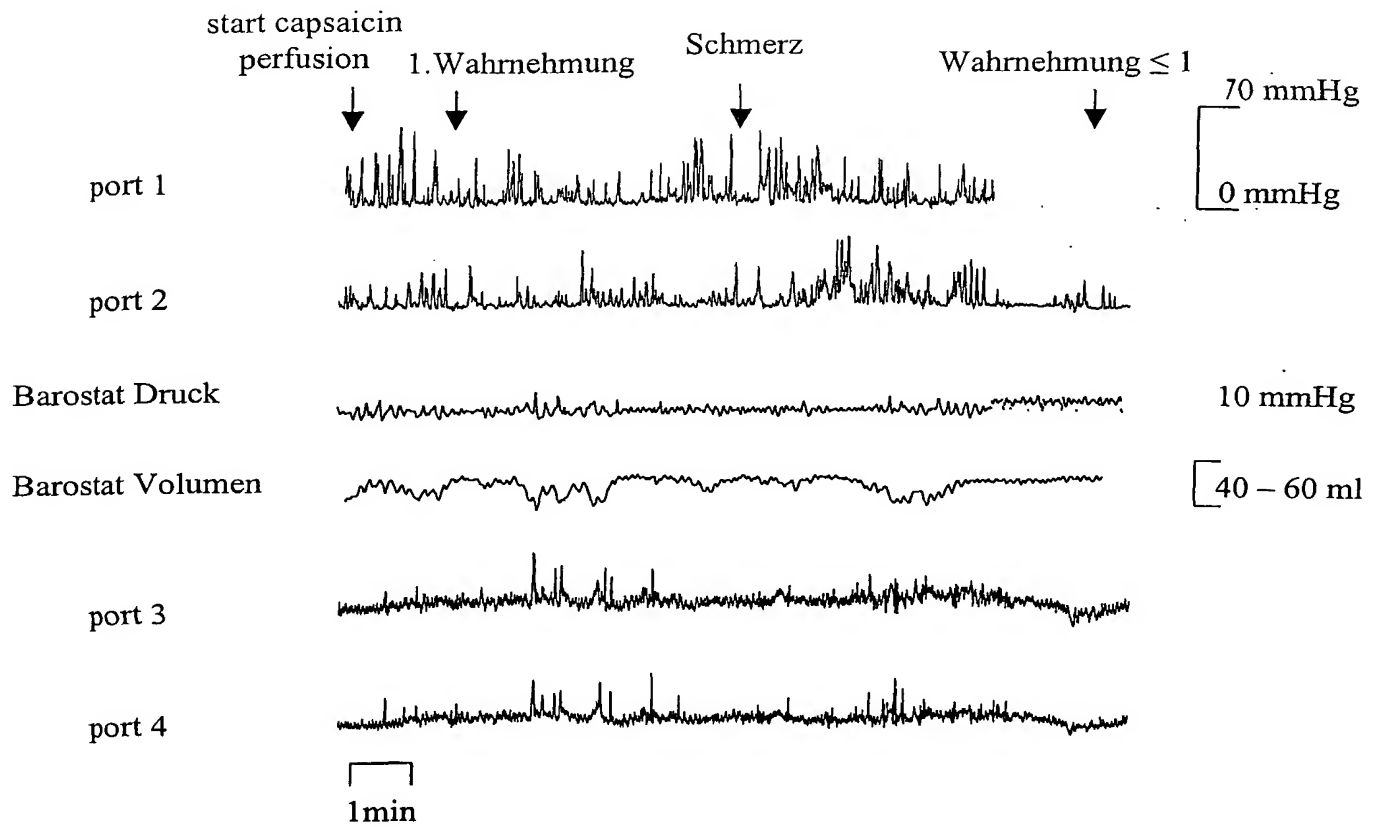


Fig. 2

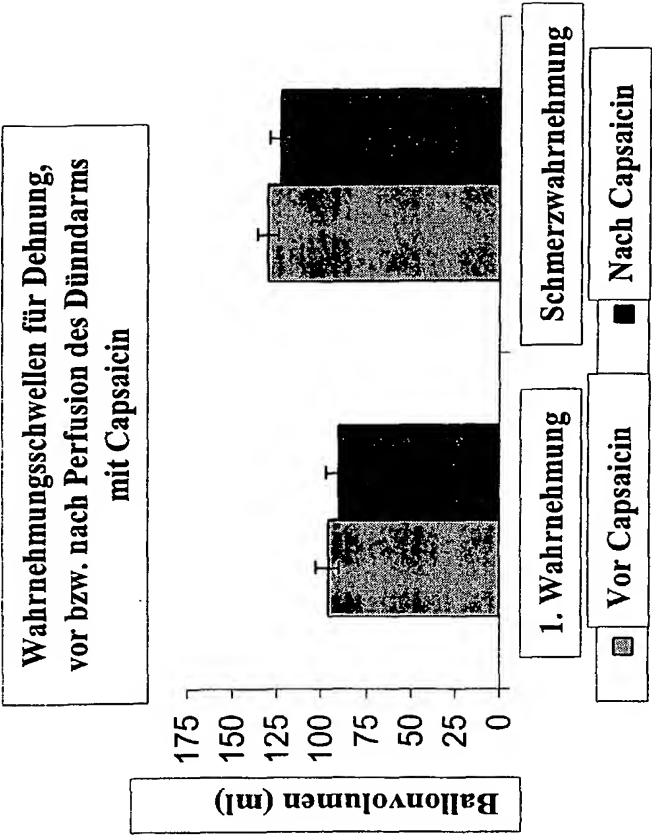


Fig. 3

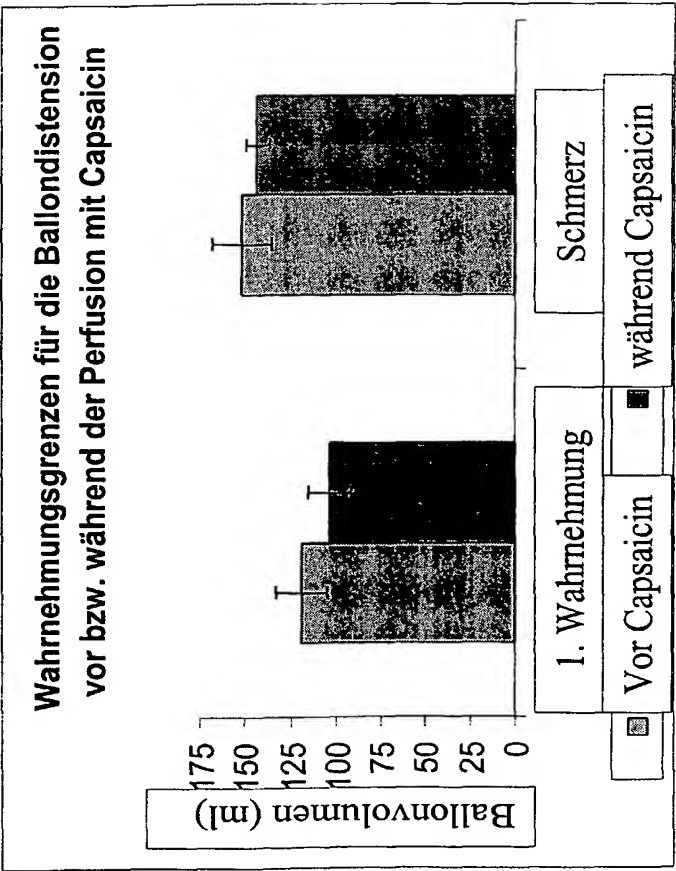


Fig. 4

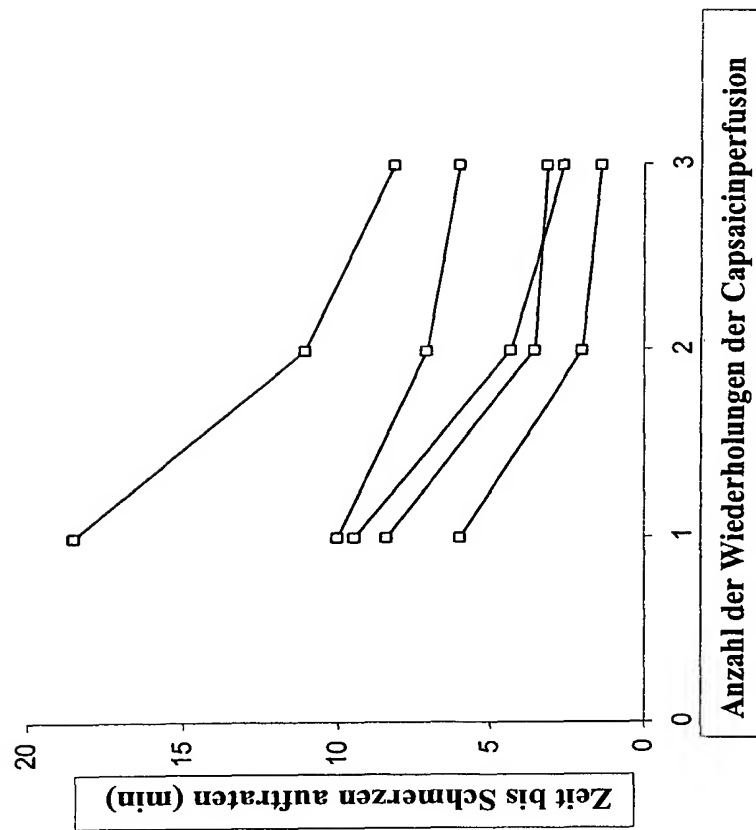


Fig. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/AT2005/000113

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/165 A61P1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>KIRALY, A. ET AL: "Failure of capsaicin-containing red pepper sauce suspension to induce esophageal motility response in patients with Barrett's esophagus"</p> <p>JOURNAL OF PHYSIOLOGY (PARIS) , 95(1-6), 197-200 CODEN: JHYSEM; ISSN: 0928-4257, 2001, XP002330939 abstract</p> <p>page 197, right-hand column, paragraph 2</p> <p>-----</p> <p>-/--</p>	1-3,5

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 June 2005

Date of mailing of the international search report

20/06/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Langer, 0

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/AT2005/000113

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE MEDLINE 'Online! US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; September 2002 (2002-09), AGARWAL MANISH K ET AL: "Effect of red chillies on small bowel and colonic transit and rectal sensitivity in men with irritable bowel syndrome." XP002330940 Database accession no. NLM12416746 abstract & INDIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY : OFFICIAL JOURNAL OF THE INDIAN SOCIETY OF GASTROENTEROLOGY. 2002 SEP-OCT, vol. 21, no. 5, September 2002 (2002-09), pages 179-182, ISSN: 0254-8860</p>	1-3,5
X	<p>WO 03/015698 A (UNIVERSITY OF PITTSBURGH; CHANCELLOR, MICHAEL, B; FRASER, MATTHEW, O;) 27 February 2003 (2003-02-27) cited in the application abstract page 10, line 1 - page 11, line 12</p>	4
X	<p>EP 1 085 860 B (RECKITT & COLMAN PRODUCTS LIMITED; RECKITT BENCKISER HEALTHCARE LIMIT) 28 March 2001 (2001-03-28) claim 1</p>	4
X	<p>& US 6 348 502 B1 (GARDINER FIONA KATE ET AL) 19 February 2002 (2002-02-19) cited in the application</p>	4
X	<p>US 6 201 014 B1 (GARDINER FIONA KATE) 13 March 2001 (2001-03-13) cited in the application abstract</p>	4
X	<p>DE 39 42 729 A1 (SANDOZ-PATENT-GMBH, 7850 LOERRACH, DE) 5 July 1990 (1990-07-05) abstract page 10, line 34 - line 45 claim 7</p>	4
P,X	<p>WO 2004/064542 A (INSTITUT PHYTOCEUTIC; VERNEAU, BERNADETTE) 5 August 2004 (2004-08-05) claims 1,19,22</p>	4
P,A	<p>SE 523 550 C2 (EVA MILLQVIST) 27 April 2004 (2004-04-27) the whole document</p>	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/AT2005/000113

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03015698	A	27-02-2003	WO 03015698 A2 US 2003108597 A1	27-02-2003 12-06-2003
EP 1085860	B	28-03-2001	AU 763348 B2 AU 4274799 A DE 69903543 D1 DE 69903543 T2 EP 1085860 A1 US 6348502 B1 ES 2183618 T3 WO 9963986 A1 GB 2338186 A ZA 200100089 A	17-07-2003 30-12-1999 21-11-2002 26-06-2003 28-03-2001 19-02-2002 16-03-2003 16-12-1999 15-12-1999 13-09-2002
US 6348502	B1	19-02-2002	AU 763348 B2 AU 4274799 A DE 69903543 D1 DE 69903543 T2 EP 1085860 A1 ES 2183618 T3 WO 9963986 A1 GB 2338186 A ZA 200100089 A	17-07-2003 30-12-1999 21-11-2002 26-06-2003 28-03-2001 16-03-2003 16-12-1999 15-12-1999 13-09-2002
US 6201014	B1	13-03-2001	AT 262892 T AU 737606 B2 AU 7782998 A BR 9809994 A CA 2291796 A1 CN 1259863 A DE 69822822 D1 DE 69822822 T2 EP 0988028 A1 WO 9856356 A1 GB 2332147 A ,B HU 0004245 A2 ID 22878 A JP 2002513418 T PL 337337 A1 ZA 9804920 A	15-04-2004 23-08-2001 30-12-1998 01-08-2000 17-12-1998 12-07-2000 06-05-2004 13-01-2005 29-03-2000 17-12-1998 16-06-1999 28-08-2001 16-12-1999 08-05-2002 14-08-2000 01-07-1999
DE 3942729	A1	05-07-1990	AT 290289 A ,B AU 628902 B2 AU 4717089 A BE 1003848 A3 CA 2006115 A1 CH 678621 A5 DK 657089 A ES 2021182 A6 FR 2640971 A1 GB 2226313 A ,B GR 89100859 A ,B HU 56342 A2 IE 59336 B1 IL 92830 A IT 1237479 B JP 2231469 A JP 7064803 B	15-11-1993 24-09-1992 28-06-1990 30-06-1992 23-06-1990 15-10-1991 24-06-1990 16-10-1991 29-06-1990 27-06-1990 15-03-1991 28-08-1991 09-02-1994 29-12-1994 07-06-1993 13-09-1990 12-07-1995

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/AT2005/000113

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3942729	A1	LU 87648 A1	18-09-1991
		NL 8903132 A	16-07-1990
		NZ 231965 A	25-09-1992
		PH 27571 A	18-08-1993
		PL 160770 B1	30-04-1993
		PT 92674 A	29-06-1990
		SE 8904306 A	22-06-1991
		US 5403868 A	04-04-1995
		ZA 8909858 A	28-11-1990
		FI 87169 B	31-08-1992
WO 2004064542	A	FR 2849992 A1	23-07-2004
	05-08-2004	WO 2004064542 A1	05-08-2004
SE 523550	C2	SE 9902619 A	09-01-2001

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/165 A61P1/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	KIRALY, A. ET AL: "Failure of capsaicin-containing red pepper sauce suspension to induce esophageal motility response in patients with Barrett's esophagus" JOURNAL OF PHYSIOLOGY (PARIS) , 95(1-6), 197-200 CODEN: JHYSEM; ISSN: 0928-4257, 2001, XP002330939 Zusammenfassung Seite 197, rechte Spalte, Absatz 2 ----- -/--	1-3,5

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Juni 2005

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20/06/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Langer, 0

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>DATABASE MEDLINE 'Online! US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; September 2002 (2002-09), AGARWAL MANISH K ET AL: "Effect of red chillies on small bowel and colonic transit and rectal sensitivity in men with irritable bowel syndrome." XP002330940 Database accession no. NLM12416746 Zusammenfassung & INDIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY : OFFICIAL JOURNAL OF THE INDIAN SOCIETY OF GASTROENTEROLOGY. 2002 SEP-OCT, Bd. 21, Nr. 5, September 2002 (2002-09), Seiten 179-182, ISSN: 0254-8860</p>	1-3,5
X	<p>WO 03/015698 A (UNIVERSITY OF PITTSBURGH; CHANCELLOR, MICHAEL, B; FRASER, MATTHEW, O;) 27. Februar 2003 (2003-02-27) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 10, Zeile 1 - Seite 11, Zeile 12</p>	4
X	<p>EP 1 085 860 B (RECKITT & COLMAN PRODUCTS LIMITED; RECKITT BENCKISER HEALTHCARE LIMIT) 28. März 2001 (2001-03-28) Anspruch 1</p>	4
X	<p>& US 6 348 502 B1 (GARDINER FIONA KATE ET AL) 19. Februar 2002 (2002-02-19) in der Anmeldung erwähnt</p>	4
X	<p>US 6 201 014 B1 (GARDINER FIONA KATE) 13. März 2001 (2001-03-13) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung</p>	4
X	<p>DE 39 42 729 A1 (SANDOZ-PATENT-GMBH, 7850 LOERRACH, DE) 5. Juli 1990 (1990-07-05) Zusammenfassung Seite 10, Zeile 34 - Zeile 45 Anspruch 7</p>	4
P,X	<p>WO 2004/064542 A (INSTITUT PHYTOCEUTIC; VERNEAU, BERNADETTE) 5. August 2004 (2004-08-05) Ansprüche 1,19,22</p>	4
P,A	<p>SE 523 550 C2 (EVA MILLOQVIST) 27. April 2004 (2004-04-27) das ganze Dokument</p>	1-5

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT2005/000113

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 03015698	A	27-02-2003	WO 03015698 A2	27-02-2003
			US 2003108597 A1	12-06-2003
EP 1085860	B	28-03-2001	AU 763348 B2	17-07-2003
			AU 4274799 A	30-12-1999
			DE 69903543 D1	21-11-2002
			DE 69903543 T2	26-06-2003
			EP 1085860 A1	28-03-2001
			US 6348502 B1	19-02-2002
			ES 2183618 T3	16-03-2003
			WO 9963986 A1	16-12-1999
			GB 2338186 A	15-12-1999
			ZA 200100089 A	13-09-2002
US 6348502	B1	19-02-2002	AU 763348 B2	17-07-2003
			AU 4274799 A	30-12-1999
			DE 69903543 D1	21-11-2002
			DE 69903543 T2	26-06-2003
			EP 1085860 A1	28-03-2001
			ES 2183618 T3	16-03-2003
			WO 9963986 A1	16-12-1999
			GB 2338186 A	15-12-1999
			ZA 200100089 A	13-09-2002
US 6201014	B1	13-03-2001	AT 262892 T	15-04-2004
			AU 737606 B2	23-08-2001
			AU 7782998 A	30-12-1998
			BR 9809994 A	01-08-2000
			CA 2291796 A1	17-12-1998
			CN 1259863 A	12-07-2000
			DE 69822822 D1	06-05-2004
			DE 69822822 T2	13-01-2005
			EP 0988028 A1	29-03-2000
			WO 9856356 A1	17-12-1998
			GB 2332147 A ,B	16-06-1999
			HU 0004245 A2	28-08-2001
			ID 22878 A	16-12-1999
			JP 2002513418 T	08-05-2002
			PL 337337 A1	14-08-2000
			ZA 9804920 A	01-07-1999
DE 3942729	A1	05-07-1990	AT 290289 A ,B	15-11-1993
			AU 628902 B2	24-09-1992
			AU 4717089 A	28-06-1990
			BE 1003848 A3	30-06-1992
			CA 2006115 A1	23-06-1990
			CH 678621 A5	15-10-1991
			DK 657089 A	24-06-1990
			ES 2021182 A6	16-10-1991
			FR 2640971 A1	29-06-1990
			GB 2226313 A ,B	27-06-1990
			GR 89100859 A ,B	15-03-1991
			HU 56342 A2	28-08-1991
			IE 59336 B1	09-02-1994
			IL 92830 A	29-12-1994
			IT 1237479 B	07-06-1993
			JP 2231469 A	13-09-1990
			JP 7064803 B	12-07-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT2005/000113

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 3942729	A1		LU	87648 A1	18-09-1991
			NL	8903132 A	16-07-1990
			NZ	231965 A	25-09-1992
			PH	27571 A	18-08-1993
			PL	160770 B1	30-04-1993
			PT	92674 A	29-06-1990
			SE	8904306 A	22-06-1991
			US	5403868 A	04-04-1995
			ZA	8909858 A	28-11-1990
			FI	87169 B	31-08-1992
WO 2004064542	A	05-08-2004	FR	2849992 A1	23-07-2004
			WO	2004064542 A1	05-08-2004
SE 523550	C2	27-04-2004	SE	9902619 A	09-01-2001